

<https://helda.helsinki.fi>

Aivojen vanhenemisen »geneettinen koodi»

Tienari, Pentti

2017

Tienari , P & Myllykangas , L 2017 , ' Aivojen vanhenemisen »geneettinen koodi» ' ,
Duodecim , Vuosikerta. 133 , Nro 2 , Sivut 201-208 . <
<http://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo13512> >

<http://hdl.handle.net/10138/232511>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

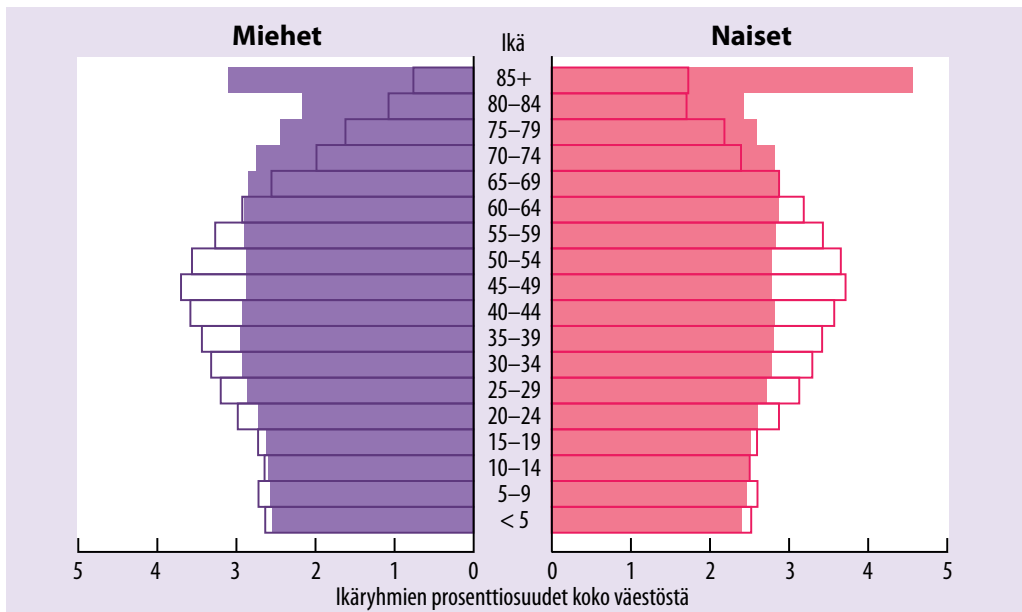
Pentti Tienari ja Liisa Myllykangas

Aivojen vanhenemisen "geneettinen koodi"

Eliniän pidentyessä aivot ovat yhä useammin se elin, jonka toiminta pettää. Muihin soluihin verrattuna hermosolut ovat herkempiä vanhenemisen vaikutuksille, koska suurin osa niistä ei kykene jakautumaan ja ne kuluttavat paljon energiaa. Aivojen vanhenemisen "geneettisessä koodissa" keskeisiä ovat erityisesti ne perintötekijät, jotka säätelevät Alzheimerin taudin ja verisuonitautien riskiä. Muistisairauksien ja pitkäikäisyyden taustalta on tunnistettu perintötekijöitä, muun muassa *apoE*-, *FOXO3a*- ja *HLA*-geenit. Geneettisten tutkimusten kautta on tunnistettu muun muassa rasva- ja energia-aineenvaihdunnan väyliä, joihin yksilö voi vaikuttaa elintavoillaan ja toisaalta yhteiskunta aktiivisuutta ylläpitävillä rakenteilla.

Suomen väestörakenne on muuttumassa hurjaa vauhtia. Nykyisin yhä useampi selviää "elämän aallokon" läpi vanhaksi, ja länsimaissa yli 80-vuotiaat ovat suhteellisesti eniten kasvava ikäryhmä. Suomessa heitä oli 31.12.2015 elossa 283 481 (5,2 % väestöstä), ja heistä 66 % oli naisia. Vastaavasti sadan vuoden rajapyykin saavuttaneita oli 759, joista naisia oli 85 % (1). Vuoden 2080 väestöpyramidi näyttää

ennusteiden mukaan hyvin erilaiselta, kun vuosituhannen vaihteessa syntyneet saavuttavat 80 vuoden iän. **KUVASSA 1** Eurostatin laatimaa EU-maiden vuoden 2015 väestöpyramidia verrataan vuoden 2080 ennusteeseen. Tässä ennusteessa voidaan havaita ikäryhmien suurentuvan etenevästi 65-vuotiaista alkaen ja vastaavasti tätä nuorempien ikäluokkien pieneneminen. Väestörakenteen ennustettu muutos on mul-



KUVA 1. EU:n väestöpyramidi vuonna 2080 (täyttöväri) ja 2015 (reunukset).

listava, ja aivojen toimintakyky on keskeinen tekijä, jolla vanhukset pysyvät elämänmenossa mukana eivätkä ajautu laitoksiin tai vajoa muuten yksinäisyyteen.

Aivojen normaali ikääntyminen – kudosuutokset

Aivojen ikääntyminen eroaa muiden kudosten vanhenemisesta hermoston erityispiirteiden vuoksi. Muihin soluihin verrattuna hermosolut ovat herkempiä ajan myötä kertyville stressitekijöille, koska ne ovat pitkäikäisiä ja suurin osa niistä ei kykene uusiutumaan. Hermosolujen suuri energiankulutus tekee niistä myös haavoittuvia ikääntymiselle. Hermoston ikääntymiseen liittyvä erityinen piirre on myös valikoituva haavoittuvuus eri stressitekijöille, esimerkiksi tietyt hippokampuksen hermosolut ovat erityisen herkkiä hypoksialle (2). Myös muiden elinten sairaudet heijastuvat erityisen herkästi aivoihin.

Neuropatologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että tervekin ikääntyminen johtaa vääjäämättä aivokudoksen rakenteellisiin muutoksiin. Aivoatrofia, joka havaitaan aivojen painon pienene-
misenä ja aivokammioiden laajentumisena, on yleisesti tunnettu ikääntymiseen liittyvä muutos. Kudostasolla lähes kaikilla iäkkäillä todetaan proteiinipitoisen materiaalin, lipofuskiinin, kertymiä hermo- ja gliasoluissa. Lisäksi vanhojen ihmisten aivoissa havaitaan lähes aina amyloidikappaleita (corpora amylacea), neuroaksonaalista dystrofiaa eli turvonneita aksoneita sekä hermosolunsisäisiä inklusiokappaleita (2,3). Ikääntymiseen liittyviä aivoverisuonimuutoksia ovat verisuonten mineralisoituminen sekä lisääntynyt kiemuraisuus ja perivaskulaarisen sidekudoksen määrä. Kun vanhojen ihmisten aivoja kuvannetaan, todetaan hyvin yleisesti leukoaraiosia eli valkean aineen läiskittäistä katoa, joka voi näkyä histologisesti perivaskulaaritilojen laajenemisena, valkean aineen harsomaisena degeneraationa ja hemosideriiniä sisältävien makrofagien kertymisena perivaskulaarisille alueille (3).

Pitkäikäisten aivosairaudet ja aivojen vanhenemisprosessit

Perinnöllisten tekijöiden osuus eloonjäämisessä suurenee 60 vuoden rajapyykin jälkeen ja korostuu vanhennuttaessa (4,5). Huomattava pitkäikäisyys (sadan vuoden ikä) kulkee selvästi suvuittain (6). Yhä keskeisemmäksi muodostuu aivojen ja aistien toimintakyky. Muistisairaudet, yleinen hauraus ja kaatumistapaturmat lisääntyvät.

Muistisairauksista ylivoimaisesti yleisin on Alzheimerin tauti. Sen patologia näyttää olevan keskeisin yli 85-vuotiaille dementiaa aiheuttava prosessi (7,8). Kun 65–74-vuotiaista vain vajaat 5 % sairastaa Alzheimerin tautia, niin yli 85-vuotiaista sitä esiintyy eri aineistoissa jo 25–45 %:lla. Suomalaisessa aineistossa (Vantaa85+) neuropatologisesti varmistetun Alzheimerin taudin esiintyvyys oli 33 % (9). Iäkkäällä väestöllä Alzheimer-muutosten lisäksi vaskulaariset muutokset (suurten ja pienten aivoverisuonten ahtaumat, aivojen amyloidisuonisairaus) sekä lewynekappalepoikkeavuudet ovat keskeisiä muistitoimintoihin vaikuttavia prosesseja, joita esiin-

tyy usein yhdessä Alzheimerin taudin kanssa. Iäkkäässä suomalaispopulaatiossa erityisesti pienet kortikaaliset ja talamuksen infarktit liitettiin dementiaan ja usean patologisen prosessin esiintyminen yhtä aikaa lisäsi merkittävästi dementian riskiä (8).

Alzheimerin taudissa muutokset kohdistuvat erityisesti ohimolohkojen keskiosiin ja limbiset rakenteet kuten hippokampus surkastuvat. Aivokuorella nähdään beeta-amyloidiplakkeja, pikkuvaltimoiden amyloidisuonisairautta, tau-proteiinista muodostuvia hermosäievytyhtiä ja hermosolujen katoa. Lewynekappaledementia asettuu Alzheimerin taudin ja Parkinsonin taudin välimaastoon, ja siihen liittyy alfasynukleiiniproteiinin kertymistä aivokuorelle. Lewynekappaledementiaan sopivia neuropatologisia muutoksia on todettu 15 %:lta yli 85-vuotiaista, ja heistä 42 %:lla oli myös vahvat Alzheimer-muutokset aivoissa, mikä osoittaa lewynekappaledementian ja Alzheimerin taudin prosessien

Yhteiskuntien on varauduttava siihen, että yhä useammalla on vanhat aivot.

päällekkäisyyden (10). Parkinsonin taudissa Lewyn kappaleita kertyy aivorungon mustatmakkeeseen rappeuman merkinä. Osalla ne vuosien saatossa vähitellen leviävät aivokuorelle ja aiheuttavat kognitiivisia oireita.

Hyvin iäkkäiltä ihmisiltä on viime aikoina tunnistettu myös uusia rappeutumisprosesseja. Näitä ovat hippokampusskleroosi ja uuden tyyppinen tau-patologia (primary age-associated tauopathy PART) (11). Hippokampusskleroosin kliininen kuva voi muistuttaa Alzheimerin tautia, mutta neuropatologisesti muistisairauden takana todetaan selektiivistä hermosolukatoa hippokampuksen CA1-sektorissa ja subiculumissa, ja siihen liittyviä TDP43-proteiinin kertymiä erityisesti hippokampuksen rakenteissa. Uusimmat tutkimustulokset viittaavat siihen, että hippokampusskleroosi liittyy eri aivoalueiden pienten valtimoiden ahtaumiin ja tiettyihin geneettisiin tekijöihin (muun muassa progranuliinigenissä) (12,13). PART:llä tarkoitetaan tautikokonaisuutta, jossa muistiongelmista kärsivällä henkilöllä todetaan neuropatologisessa tutkimuksessa kohtalaisen runsasta hermosäiepoikkeavuutta mutta ei beeta-amyloidiplakkeja. PART vaikuttaa edustavan itsenäistä, Alzheimerin taudista erillistä kokonaisuutta (11,14). Tätä tukevat myös geneettiset tutkimukset, joiden mukaan PART liittyy tau-geenin H1-haplotyyppiin, mutta ei apolipoproteiini E:n (apoE) ε4-alleeliin (11,15).

Ikäihmisten muistisairauksien genetiikasta

Alle 65-vuotiaana alkavan perinnöllisen Alzheimerin taudin genetiikasta ja solufysiologiasta tiedetään jo varsin paljon. Tähän harvinaiseen tautimuotoon liittyy mutaatiota kolmessa eri geenissä (amyloidiprekursoriproteiini- eli APP-geenissä sekä preseniliini 1- ja 2 -geeneissä, PSEN-1 ja PSEN-2). Ne liittyvät toiminnallisesti yhteen siten, että APP on proteiini, josta beeta-amyloidi pilkkoutuu, ja tähän prosessiin PSEN-1- ja PSEN-2-proteiinit osallistuvat. Vanhuusiän Alzheimerin taudin patogeneesin arvellaan liittyvän samoihin biologisiin prosesseihin, mutta monimutkaisemmin. Riskiä säätelevät useat osittain geneettisesti säädellyt

TAULUKKO. Vanhuusiän Alzheimerin taudin riskiin vaikuttavia geenejä ja niiden tunnettuja tehtäviä ja vaikutuskohteita.

<i>ApoE</i>	19q13	Rasva-aineenvaihdunta, beeta-amyloidin puhdistus
<i>PLD3</i>	19q13	Rasva-aineenvaihdunta, APP-aineenvaihdunta
<i>APP</i>	21q21	Rasva-aineenvaihdunta, beeta-amyloidin muodostus, signaaliointi
<i>SORL1</i>	11q23-q24	Rasva-aineenvaihdunta, endosytoosi, APP-aineenvaihdunta
<i>ABCA7</i>	19q13	Rasva-aineenvaihdunta, immuunijärjestelmä
<i>CLU</i>	8p21-p12	Immuunijärjestelmä, rasva-aineenvaihdunta
<i>TREM2</i>	6p21	Immuunijärjestelmä
<i>CD33</i>	19q13	Immuunijärjestelmä
<i>CR1</i>	1q32	Immuunijärjestelmä
<i>EPHA1</i>	7q34	Immuunijärjestelmä
<i>HLA-DRB1</i>	6p21	Immuunijärjestelmä
<i>INPP5D</i>	2q37	Immuunijärjestelmä, APP-aineenvaihdunta
<i>MEF2C</i>	5q14	Immuunijärjestelmä, hermoston ja lihasten kehitys
<i>MS4A6A</i>	11q12	Immuunijärjestelmä
<i>MS4A4E</i>	11q12	Immuunijärjestelmä
<i>TRIP4</i>	15q22	Immuunijärjestelmä, signaaliointi tumaan
<i>CASS4</i>	20q13	Aksonaalinen kuljetus, APP- ja tau-aineenvaihdunta
<i>BIN1</i>	2q14	Synapsirakkluiden endosytoosi
<i>CD2AP</i>	6p12	Endosytoosi, sitoutuu aktiiniin
<i>PICALM</i>	11q14	Klatriinivälitteinen endosytoosi, APP-aineenvaihdunta
<i>FERMT2</i>	14q22	Angiogeneesi, adheesio, tau-aineenvaihdunta
<i>CELF1</i>	11p11	RNA-aineenvaihdunta
<i>NME8</i>	7q14	Värekarvojen kehitys, aksonaalinen kuljetus
<i>PTK2B</i>	8p21	Synapsien toiminta, solujen migraatio
<i>SLC24A4</i>	14q32	Verenpaineen säätely?
<i>ZCWPW1</i>	7q22	Epigeneettinen säätely

APP = amyloidiprekursoriproteiini

prosessit, kuten lipiditasapaino, neuroinflammatio, aivoverenkiertohäiriöt, uni- valverytmi, masennus, diabetes ja eräät muut hormonaaliset tekijät (**TAULUKKO**). Tärkein Alzheimerin taudin geneettinen riskitekijä on *apoE*-geenin alleeli ε4. Se liittyy myös aivojen amyloidiverisuonisairauteen ja eräiden tutkimusten mukaan

myös lewyngappaledementiaan, mutta tällöin kyseessä on ilmeisesti Alzheimerin taudin ja lewyngappaledementian yhdistelmä (16,17). Puhtaasti vanhuusiän lewyngappaledementiaan liittyviä geenivariantteja on löydetty muun muassa HLA-alueelta Vantaa85+-aineistossa (17). Verisuoniperäisen dementiaan selkeimmiksi geneettisiksi riskitekijöiksi on tunnistettu niin ikään *apoE* ε4 ja metyleenitetrahydrofolaatireduktaasigeenin (*MTHFR*) aminohappomuutos Ala222Val, joka vähentää entsyymien aktiivisuutta ja lisää homokysteiniipitoisuuksia (18).

Pitkäikäisyyden genetiikasta ja mekanismeista

Pitkäikäisyyttä selvittelevissä genomilajuisissa assosiaatiotutkimuksissa *apoE* on selvimminkin esiin tuleva lokus (19,20,21). Käyttämällä bayesilaista mallintamista tunnistettiin 281 yhden emäksen polymorfismin (SNP) alleelia, joiden kautta voitiin ”ennustaa” keskimääräistä pidempää elinaikaa (21). Tässä analyysissä valikoitui joukko aiemmin tunnistettuja Alzheimerin taudin ja verenkiertosairauksien riskiin vaikuttavia SNP:itä, mikä viittaa siihen, että nimenomaan näiden sairauksien geneettinen taakka on merkittävä elinikään vaikuttava tekijä.

ApoE on ihmisen pitkäikäisyyteen vakuutavimmin yhdistetty geeni. Sen ε4 alleeli tunnistettiin jo 1980-luvulla hyperlipidemian ja sepelvaltimotaudin riskitekijäksi ja sittemmin 1990-luvulla vielä voimakkaammaksi Alzheimerin taudin riskitekijäksi (22–26). Siksi ei ollutkaan yllättävää, että ε4-alleelin esiintyvyys hyvin iäkkäässä väestössä todettiin useassa tutkimuksessa vähentyneeksi (27,28,29).

ApoE:n yleiset kolme alleelia tai isomuotoa (ε2, ε3 ja ε4) poikkeavat toisistaan kahden eri aminohapon osalta, ja niiden alleelitaajuudet ovat Suomessa noin 7 % (ε2), noin 75 % (ε3) ja noin 18 % (ε4). Isomuodoilla on keskenään hieman erilaiset vuorovaikutukset muiden proteiinien ja lipidien kanssa. *ApoE*:n lokuksessa on myös proteiini-isomuodoista riippumatonta vaihtelua, joka vaikuttaa Alzheimerin taudin ja kognitiivisen suorituskyvyn heikkenemisen riskiin, sillä eri *apoE* ε3 -haplotyyppien riskiprofiili-

lien on toistuvasti osoitettu eroavan toisistaan (30,31). *ApoE*-proteiini sitoutuu lipideihin ja muihin lipoproteiineihin ja toimii lipidin kuljettajana maksaan sitoutumalla LDL-reseptoreihin. Aivoissa *ApoE*:tä tuottavat erityisesti astrocytit, ja se internalisoituu lipidikuorman kanssa hermosoluihin muun muassa LDL-reseptorin sukuisen proteiinin (LRP) reseptorin välityksellä.

Vaikka keskushermoston massa on vain 2 % koko kehosta, on sen hermo- ja gliasolujen solukalvoissa neljäsosa koko elimistön esteroitymättömästä kolesterolista. Astrocyttien *apoE*-ilmentymisen on havaittu lisääntyvän voimakkaasti monissa hermosolujen kasvua ja muokkausta vaativissa tilanteissa. *ApoE* onkin tunnistettu ”gliaperäiseksi hermokasvutekijäksi”, joka edistää aksoneiden ja dendriittien kasvua ja synapsien muodostumista (32). Tämä todennäköisesti liittyy *apoE*:n lipidinkuljetustehtävään. Yhteyden Alzheimerin tautiin ja aivojen vanhenemiseen arvellaan liittyvän *apoE*:n lipidinkuljetustehtäviin, mutta myös kykyyn sitoutua beeta-amyloidin ja muun muassa säädellä sen puhdistumista aivoista.

Insuliinin ja insuliininkaltaisen kasvutekijä I:n (IGF-I) väylä liittyy solujen energiatalouteen, kasvuun ja erilaistumiseen. Sukkulamatoja (*Caenorhabditis elegans*) tutkittaessa havaittiin 1990-luvulla, että IGF-I-reseptorin aktiivisuutta vähentävä mutaatio kaksinkertaisti niiden eliniän (33,34). Myös IGF-I-reseptorin osalta poistogeenisten heterotsygoottisten hiirten elinikä on pidentynyt (35). Sittemmin on osoitettu, että sukkulamadon heikentyneeseen insuliini- ja IGF-I-signaalointiin liittyy voimistunut ubikitiini-proteasomijärjestelmän aktiivisuus ja viallisten proteiinien tehokkaampi eliminaatio, jota välittää muun muassa transkriptiotekijä FOXO (36). Jos ubikitiini-proteasomijärjestelmä ei toimi riittävän hyvin, huonolaatuisia proteiineja kertyy hermosoluun, joka voi johtaa solulimakalvoston stressinä tunnettuun reaktioon ja haitallisiin proteiinikertymiin. Insuliini- ja IGF-I-signaalointi säätelee useita muitakin prosesseja, kuten mitokondrioiden toimintaa ja autofagiaa (soluelintason jätteenpoisto ja raaka-aineiden kierrätys) sekä sirtuiineja, jotka on tunnistettu

erityisiksi energiasensoreiksi (nikotiinihappo-amidiadeniinidinukleotidi- eli NAD-pitoisuus) ja keskeisiksi solun hyvinvointia edistäviksi homeostaattisiksi säätelijöiksi (37). Tähän aineenvaihdunnan kokonaisuuteen liittyvät myös ruokavalion energiarajoituksen vaikutukset elinikään. Ruokavalion kalorien rajoitus on yksi yleispätevimmistä tavoista lisätä elinikää, lajista riippumatta. Ensimmäiset kokeet tehtiin jo 1930-luvulla rotilla, ja kyseessä oli yksi tieteen historian parhaiten toistettavissa oleva koe (38).

Geneettinen yhteys insuliini- ja IGF-I-signalointiväylään on havaittu myös ihmisellä. Yksi harvoista useissa aineistoissa todetuista geneettisistä yhteyksistä pitkäikäisyyteen liittyy *apoE*:n lisäksi *FOXO3a*-geeniin, joka on toiminnaltaan samankaltainen kuin edellä mainittu sukkulamadon Foxo (39,40). *FOXO3a*-geenin läheisyydessä ja intronissa sijaitsevat SNP-markkerit liittyvät pitkäikäisyyteen. Tarkempi mekanismi on vielä määrittämättä, mutta liittyyneen *FOXO3a*:n ilmentymisen säätelyyn. Sairaudet tai ominaisuudet, joihin pitkäikäisyyteen liittyvät *FOXO3a*:n SNP-variantit vaikuttavat, eivät ole vielä tiedossa (41).

Mitokondrio-DNA (mtDNA). Mitokondriot liittyvät solujen energiantuotantoon, ohjelmoituneen solukuoleman ja autofagian säätelyyn sekä moniin muihin homeostaattisiin tehtäviin. Mitokondrioissa arvioidaan olevan noin 1 500 erilaista proteiinia, joista kolmeatoista hengitysketjun entsyymiä koodataan mitokondrion omasta DNA:sta. Näiden proteiinien lisäksi mtDNA:sta tuotetaan kahta ribosomaalista RNA:ta ja 22 siirtäjä-RNA:ta. MtDNA voidaan jakaa evolutiivisiin haploryhmiin, joita on yhdistetty pitkäikäisyyteen eri väestöissä, mutta toistettavuus väestöstä toiseen on vaihdellut. Sittemmin tarkemmissa analyysissä on löytynyt haploryhmäjaottelussa näkymättömiä mutaatioita (erityisesti hengitysketjun kompleksista I), joita havaittiin rikastuneen iäkkääseen väestöön (42). Löydökset vaihtelivat eri väestöissä, ja osa mutaatioista oli ”hyödyllisiä”, osa ”haitallisia”. Näiden tulosten perusteella hengitysketjun entsyymien geneettisellä vaihtelulla näyttäisi olevan vaikutusta elinikään, mikä ei tunnu yllättävältä, kun otetaan huomioon aiemmin mainitsema muu todistusaineis-

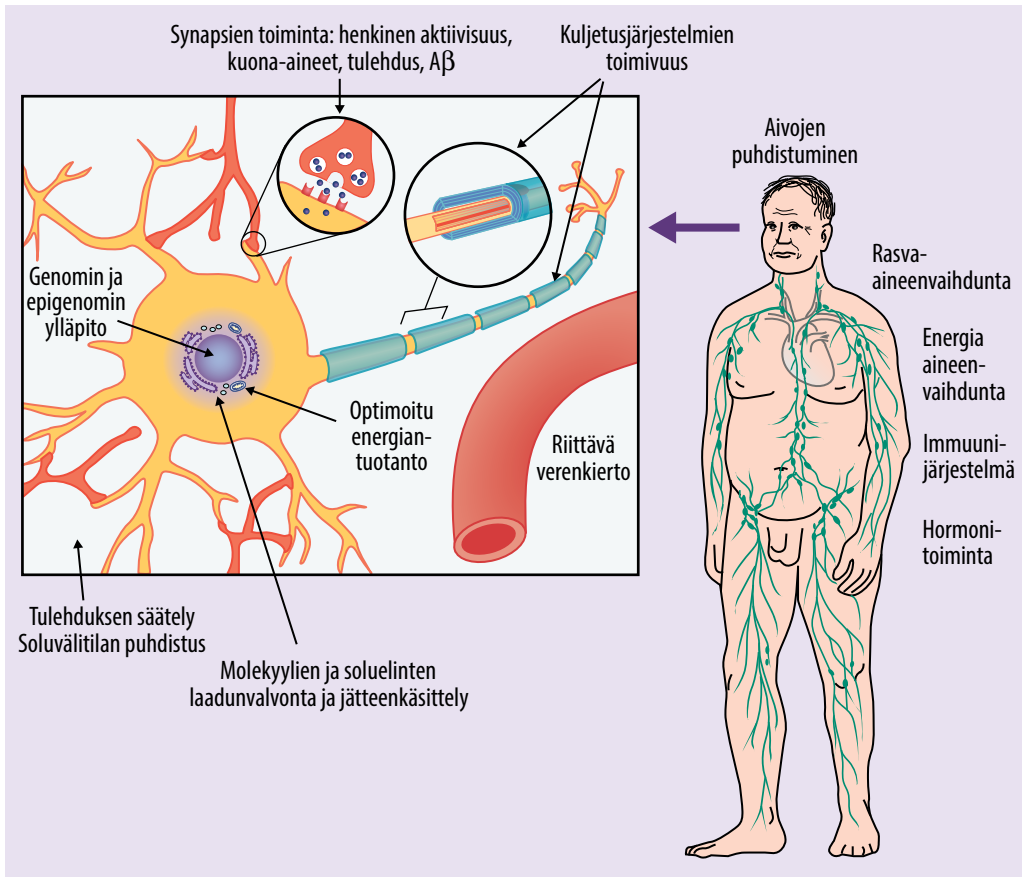
Ydinasiat

- ▶ Alzheimerin tauti ja verisuonitaudit ovat keskeisimmät iäkkään väestön muistiongelmien aiheuttajat.
- ▶ *ApoE* on keskeinen Alzheimerin ja verisuonitautien riskigeeni, joka osoittaa lipidiaineenvaihdunnan tärkeän merkityksen näissä taudeissa.
- ▶ Geneettiset tutkimukset viittaavat myös immuunijärjestelmän keskeiseen rooliin Alzheimerin taudissa.
- ▶ Kalorien rajoitus ruokavaliosta on biologisesti yleispätevä tapa lisätä elinikää.

to (insuliini-IGF-I-väylä) energia-aineenvaihdunnan ja eliniän yhteydestä.

Telomeerit ovat erityinen rakenne kromosomien päissä. Ne lyhenevät asteittain solun jakautumisten yhteydessä. Telomeerien lyhenemistä kriittiseen pisteeseen asti solun jakautuminen ei enää onnistu ja solua uhkaa kuolema. Telomeerien pituutta on tutkittu pääasiassa veren valkosoluissa, ja niiden on arvioitu lyhenevän 20–40 emäksen verran vuosittain. Selvää yhteyttä veren valkosolujen telomeerien pituuden ja pitkäikäisyyden välillä ei ole pystytty osoittamaan, mutta mahdollinen yhteys ”terveiden ikävuosien määrään” on kuvattu (43).

Genomin sekvensointi on paljastanut mielenkiintoisia suojatekijöitä. Koko genomin sekvensointi 1 795 islantilaiselta paljasti *APP*-geenin variantteja, jotka voitiin epäsuorasti (imputoimalla) tunnistaa haplotyyppirakenteen perusteella isommasta joukosta, 71 473 islantilaisen genominlaajuudesta SNP-datasta. Tässä analyysissä löytyi Ala673Thr-variantti (kantajataajuus noin 0,2–0,5 %), joka muuttaa beeta-amyloidipeptidin toisen aminohapon alaniinista treoniiniksi. Alzheimer-potilailla mutaation taajuus oli harventunut, kun suoja-vaikutuksen kerroinsuhde (OR) oli 4,2. Lisäksi kyseisen variantin taajuus oli lähes kaksi kertaa tiheämpi yli 85-vuotiaassa dementiaa sairastamattomassa väestössä kuin valikoimattomalla verrokkiväestöllä (44). Mutaatio on aivan niin



KUVA 2. Keskeisiä aivojen terveyttä sääteleviä prosesseja. Aβ = beeta-amyloidi

sanotun beetasekretaasin katkaisukohdan tunnumassa ja vähentää beeta-amyloidin muodostumista ja hieman sen sakkautumistaipumustakin (44,45).

Toinen harvinainen pitkäikäisyyteen liittyvä variantti löytyi niin ikään koko genomin sekvensoinnin pohjalta. Hyvinvoivaksi ”wellderly”-väestöksi määriteltiin eräässä tutkimuksessa yli 80-vuotiaat, joilla ei ole kroonisia sairauksia eikä jatkuvaa lääkitystä (46). Tutkimuksessa sekvensoitiin 511 ”wellderly”-ihmisen genomi ja löydettiin kymmeneltä henkilöltä yhdeksän *COL25A1*-geenin ultraharvinaista aminohappomuutokseen johtavaa varianttia. Tämä alustava havainto on kiinnostava sikäli, että *COL25A1* on aivoissa esiintyvä liukoinen kollageeni, joka sitoutuu beeta-amyloidiin ja saattaa säädellä sen haitallisuutta (vertaa apoE:hen, joka sitoutuu beeta-amyloidiin ja

säätlee sen puhdistumista aivoista). Tutkimuksessa havaittiin myös, että yleisesti ottaen geneettinen taakka erityisesti Alzheimerin taudin ja sydäninfarktin riskitekijöiden osalta oli ”wellderly”-vanhuksilla pienempi (*apoE* jälleen voimakkain tekijä) (46). Genominlaajuisessa assosiaatioanalyyysissä ei näin pienestä aineistosta tehty tilastollisesti merkitseviä löydöksiä, mutta kirjoittajat nostivat esiin kolme signaalia, jotka olivat merkitsevyysjärjestyksessä *HLA*-geenialue (immuunijärjestelmä), *SLC22A4*-geeni (karnitiinin kuljettaja) ja *KCNE4*-geeni (kaliumkanava).

Aivojen puhdistuminen ja uni

Useissa tutkimuksissa on havaittu, että lyhyt (alle 6 h) ja pitkäunisuus (yli 9 h) liittyvät lisääntyneeseen kuolleisuuteen (47,48). Uni on

tärkeä homeostaattinen järjestelmä, joka liittyy laajasti terveytemme jokaiseen osa-alueeseen (49). Osa väestöstä ei siedä vuorotyötä vaan kuormittuu kohtuuttomasti ja kärsii univaikeuksista. Tämän ilmiön on havaittu liittyvän melatoniinireseptorin säätelyn geneettiseen vaihteluun (50).

Vuonna 2013 löydettiin glianestekierto eli ”glymfaattinen järjestelmä”. Se on neurogliasta riippuvainen lymfaattisen järjestelmän kaltainen mekanismi, mutta kuitenkin eri asia kuin vuonna 2015 löydetty aivokalvojen imu-suonet. Glianestekierto toimii erityisesti unen aikana ja edistää aineenvaihduntatuotteiden puhdistumista aivoista. Soluvälitilat laajenevat ja kuona-aineet pääsevät virtaamaan aivoista laskimoviemäreihin (51). Unella on siis aivoja puhdistava tehtävä. Unen on myös todettu jarruttavan beeta-amyloidin muodostumista, ja arvellaan, että suurin osa beeta-amyloidista muodostuu valveillaoloaikana (52). Vähäunisuutta ihannoivien turbosuorittajien on syytä muistaa nämä asiat!

Lopuksi

Ihmisen elinkaaren eri vaiheisiin liittyy monenlaisia perimään, ympäristöön ja käyttäytymiseen liittyviä tekijöitä, jotka säätelevät terveyttä ja eloonjäämistä. Parantunut elintaso ja lääketieteen kehitys ovat kuluneen vuosisadan ajan pidentäneet ihmisten elinikää erityisesti läntisissä teollisuusmaissa ja Japanissa. Väestöpyramidin muodonmuutos on radikaali, ja yhteiskuntien on varauduttava siihen, että yhä useammalla on ”vanhat aivot”. Perimän vaiku-

tus aivojen terveyteen välittyy keskeisten aineenvaihduntaprosessien kautta (KUVA 2). Geneettiset tekijät luovat mahdollisuuden aivojen terveyteen. Käyttäytymistekijöillä on kuitenkin ratkaisevampi rooli, minkä oivaltaminen on yhteiskunnallisesti tärkeää. Alkoholin suurkulutus, tupakointi, sohvalle jämähtäminen ja ylensyönti ovat hyvin tunnettuja aivojen sairauksia ja aikuisiän kuolleisuutta lisääviä tekijöitä. Korkea koulutustaso, terveellinen ravinto, henkinen ja sosiaalinen aktiivisuus sekä liikunnan harrastaminen vastaavasti lisäävät elämänskaaren pituutta ja suojaavat muistisairauksilta. Työelämän kehittämisessä on nähtävä ihmisai-vojen terveyden fysiologiset rajat (esimerkiksi stressinsieto tai unentarve), ja suurenevalle eläkkeellä olevien joukolle on suotava mahdollisuus sisällökkääseen elämään (niin sanottu kolmas elämä) ja aktiiviseen rooliin yhteiskunnassa. Tämä aktiivinen rooli luo kulttuuriin syvyyttä, mutta se edellyttää yhdyskuntasuunnittelun, palveluelinkeinojen ja kulttuuripalvelujen kehittämistä niin, että väestöpyramidin kaikki kerrokset otetaan huomioon. ■

PENTTI TIENARI, LT, osastonylilääkäri, professori
HYKS, Pää- ja kaulakeskus, neurologian klinikka
Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta,
tutkimusohjelmayksikkö, molekyylineurologia

**LIISA MYLLYKANGAS, LT, kliininen opettaja,
erikoislääkäri, dosentti**
Helsingin yliopisto, patologian osasto ja HUSLAB

SIDONNAISUUDET

Pentti Tienari: Luentopalkkio (Biogen Finland, Genzyme, Merck, Novartis Finland, Pfizer, Roche), patentti (C9ORF72 gene, diagnosing neurodegenerative disease)

Liisa Myllykangas: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

”Genetic code” of brain ageing

Neurons are more susceptible than other cells to the effects of ageing, since most of them are not capable of dividing, and they consume plenty of energy. In the ”genetic code of brain ageing”, central role is played by the genes that regulate the risk of Alzheimer’s disease and vascular diseases. Genes have been recognized underlying memory disorders and longevity. Genetic studies have revealed metabolic routes, including fat and energy metabolism, that can be influenced by an individual through living habits, and also through structures maintaining social activity.

KIRJALLISUUTTA

1. Väestö rakenne [verkkodokumentti]. Tilastokeskus. http://www.tilastokeskus.fi/tup/suoluk/suoluk_vaesto.html.
2. Esiri MM. Ageing and the brain. *J Pathol* 2007;211:181–7.
3. Mrak RE, Griffin ST, Graham DI. Ageing-associated changes in human brain. *J Neuropath Exp Neurol* 1997;56:1269–75.
4. Christensen K, Johnson TE, Vaupel JW. The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. *Nat Rev Genet* 2006;7:436–48.
5. Brooks-Wilson AR. Genetics of healthy aging and longevity. *Hum Genet* 2013;132:1323–38.
6. Perls TT, Bubrick E, Wager CG, ym. Siblings of centenarians live longer. *Lancet* 1998;351:1560.
7. Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2013;9:208–45.
8. Tanskanen M, Mäkelä M, Notkola IL, ym. Population-based analysis of pathological correlates of dementia in the oldest old. *Ann Clin Transl Neurol* [painossa].
9. Polvikoski T, Sulkava R, Myllykangas L, ym. Prevalence of Alzheimer's disease in very elderly people. A prospective neuropathological study. *Neurology* 2001;56:1690–6.
10. Oinas M, Polvikoski T, Sulkava R, ym. Neuropathologic findings of dementia with Lewy bodies (DLB) in a population-based Vantaa 85+ study. *J Alzheimers Dis* 2009;18:677–89.
11. Nelson PT, Trojanowski JQ, Abner EL, ym. "New old pathologies": AD, PART, and Cerebral age-related TDP43 with sclerosis (CARTS). *J Neuropath Exp Neurol* 2016;75:482–98.
12. Neltner JH, Abner EL, Baker S, ym. Arteriosclerosis that affects multiple brain regions is linked to hippocampal sclerosis of ageing. *Brain* 2014;137:255–67.
13. Dickson DW, Baker M, Rademakers R. Common variant in GRN is a genetic risk factor for hippocampal sclerosis in the elderly. *Neurodegener Dis* 2010;7:170–4.
14. Jellinger KA, Alafuzoff I, Attems J, ym. PART, a distinct tauopathy, different from classical sporadic Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2015;129:757–62.
15. Santa-Maria I, Haggiagi A, Liu X, ym. The MAPT H1 haplotype is associated with tangle-predominant dementia. *Acta Neuropathol* 2012;124:693–704.
16. Beecham GW, Hamilton K, Naj AC, ym. Genome-wide association meta-analysis of neuropathologic features of Alzheimer's disease and related dementias. *Plos Genet* 2014;10:e1004606.
17. Peuralinna T, Myllykangas L, Oinas M, ym. Genome-wide association study of neocortical Lewy-related pathology. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:920–31.
18. Skrobot OA, McKnight AJ, Passmore PA, ym. A validation study of vascular cognitive impairment genetics meta-analysis findings in an independent collaborative cohort. *J Alzheimers Dis* 2016;53:981–9.
19. Deelen J, Beekman M, Uh HW, ym. Genome-wide association study identifies a single major locus contributing to survival into old age; the APOE locus revisited. *Aging Cell* 2011;10:686–98.
20. Nebel A, Kleindorp R, Caliebe A, ym. A genome-wide association study confirms APOE as the major gene influencing survival in long-lived individuals. *Mech Ageing Dev* 2011;132:324–30.
21. Sebastiani P, Solovieff N, Dewan AT, ym. Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *PLoS One* 2012;7:e29848.
22. Utermann G, Kindermann I, Kaffarnik H, Steinmetz A. Apolipoprotein E phenotypes and hyperlipidemia. *Hum Genet* 1984;65:232–6.
23. Kuusi T, Nieminen MS, Ehnholm C, ym. Apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease. Increased prevalence of apolipoprotein E-4 in angiographically verified coronary patients. *Arteriosclerosis* 1989;9:237–41.
24. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, ym. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1977–8.
25. Kuusisto J, Koivisto K, Kervinen K, ym. Association of apolipoprotein E phenotypes with late onset Alzheimer's disease: population based study. *BMJ* 1994;309:636–8.
26. Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M, ym. Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein. *NEJM* 1995;333:1242–7.
27. Eggertsen G, Tegelman R, Ericsson S, ym. Apolipoprotein E polymorphism in a healthy Swedish population: variation of allele frequency with age and relation to serum lipid concentrations. *Clin Chem* 1993;39:2125–9.
28. Schächter F, Faure-Delanef L, Guénot F, ym. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nat Genet* 1994;6:29–32.
29. Shadyab AH, Kooperberg C, Reiner AP, ym. Replication of genome-wide association study findings of longevity in White, African American, and Hispanic women: the Women's Health Initiative. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:1093–1098.
30. Myllykangas L, Polvikoski T, Reunanen K, ym. ApoE epsilon3-haplotype modulates Alzheimer beta-amyloid deposition in the brain. *Am J Med Genet* 2002;114:288–91.
31. Rantalainen V, Lahti J, Henriksson M, ym. APOE and aging-related cognitive change in a longitudinal cohort of men. *Neurobiol Aging* 2016;44:151–8.
32. Mauch DH, Nägler K, Schumacher S, ym. CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 2001;294:1354–7.
33. Kenyon C, Chang J, Gensch E, ym. A C. elegans mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 1993;366:461–4.
34. Kimura KD, Tissenbaum HA, Liu Y, Ruvkun G. daf-2, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 1997;277:942–6.
35. Tatar M, Bartke A, Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. *Science* 2003;299:1346–51.
36. Matilainen O, Arpalhti L, Rantanen V, ym. Insulin/IGF-1 signaling regulates proteasome activity through the deubiquitinating enzyme UBH-4. *Cell Rep* 2013;3:1980–95.
37. Bonkowski MS, Sinclair DA. Slowing ageing by design: the rise of NAD+ and sirtuin-activating compounds. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016;17:679–90.
38. McCay C, Crowell M, Maynard L. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutr* 1935;10:63–79.
39. Willcox BJ, Donlon TA, He Q, ym. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:13987–92.
40. Flachsart F, Caliebe A, Kleindorp R, ym. Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:2700–5.
41. Soerensen M, Nygaard M, Dato S, ym. Association study of FOXO3A SNPs and aging phenotypes in Danish oldest-old individuals. *Aging Cell* 2015;14:60–6.
42. Raule N, Sevini F, Li S, ym. The co-occurrence of mtDNA mutations on different oxidative phosphorylation subunits, not detected by haplogroup analysis, affects human longevity and is population specific. *Aging Cell* 2014;13:401–7.
43. Njajou OT, Hsueh WC, Blackburn EH, ym. Association between telomere length, specific causes of death, and years of healthy life in health, aging, and body composition, a population-based cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:860–4.
44. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, ym. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 2012;488:96–9.
45. Benilova I, Gallardo R, Ungureanu AA, ym. The Alzheimer disease protective mutation A2T modulates kinetic and thermodynamic properties of amyloid-β (Aβ) aggregation. *J Biol Chem* 2014;289:30977–89.
46. Erikson GA, Bodian DL, Rueda M, ym. Whole-genome sequencing of a healthy aging cohort. *Cell* 2016;165:1002–11.
47. Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. *Sleep* 2007;30:1245–53.
48. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2010;33:585–92.
49. Paunio T, Porkka-Heiskanen T. Unen merkitys sairauksien synnyssä. *Duodecim* 2008;124:695–701.
50. Sulkava S, Ollila HM, Alasaari J, ym. Common genetic variation near melatonin receptor 1A gene linked to job-related exhaustion in shift workers. *Sleep, julkaisu verkossa* 10.10.2016. pii: sp-00186-16.
51. Xie L, Kang H, Xu Q, ym. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013;342:373–7.
52. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, ym. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* 2009;326:1005–7.